Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)

des Instituts für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)

VERGLEICH DER WIRKUNG VON KETAMIN AUF DIE AKTIVITÄT DES HERZSYMPATHIKUS, DEN ARTERIELLEN BLUTDRUCK UND DIE HERZFREQUENZ BEI WACHEN UND NARKOTISIERTEN HUNDEN.

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Dirk Niederstraßer

1982

UNIV.
LONDON
MED.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0115

Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)

des Instituts für Anästhesiologie
(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)

VERGLEICH DER WIRKUNG VON KETAMIN AUF DIE AKTIVITÄT DES HERZSYMPATHIKUS, DEN ARTERIELLEN BLUTDRUCK UND DIE HERZFREQUENZ BEI WACHEN UND NARKOTISIERTEN HUNDEN.

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Dirk Niederstraßer

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof.Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof.Dr. Arndt

Korreferent
gez.: Prof.Dr. Thämer

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.0.0	Einleitung	1 - 3
2.0.0	Methode	4
2.1.0	Chirurgische Maßnahmen	4 - 5
2.2.0	Material	5 - 6
2.3.0	Registrierungen	6
2.4.0	Versuchsablauf	7
2.5.0	Datenanalyse	8
3.0.0	Ergebnisse	8
3.1.0	Die Wirkung von Ketamin auf das Entladungsmuster des efferenten Herzsympathikus beim wachen und beim narkotisierten Hund	8 - 14
3.2.0	Zeitverlauf von Sympathikusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz nach der Anwendung von Ketamin	15
3.2.1	Wache Tiere	15
3.2.2	Narkotisierte Tiere	15 - 17
3.2.3	Quantitativer Vergleich der Versuche am wachen und am narkotisierten Tier	18
4.0.0	Methodenkritik	18 - 21
5.0.0	Diskussion	21 - 26
6.0.0	Zusammenfassung	27 - 28
Anhang	Tabellenteil	
	Literaturverzeichnis	

VERGLEICH DER WIRKUNG VON KETAMIN AUF DIE AKTIVITÄT DES HERZSYMPATHIKUS, DEN ARTERIELLEN BLUTDRUCK UND DIE HERZFREQUENZ BEI WACHEN UND NARKOTISIERTEN HUNDEN.

1.0 Einleitung

Die vorliegende Studie befaßt sich aufgrund von Ableitungen der Summenaktionspotentiale von Ästen des Herzsympathikus an wachen und vergleichsweise an narkotisierten Hunden mit der Wirkung des Injektionsnarkotikums Ketamin auf den cardialen Sympathikustonus und seinen Beziehungen zu Blutdruck und Herzfrequenz.

Die Kreislaufumstellung unter Ketamin, einem Phencyclidin-Derivat mit halluzinogener Wirkungskomponente, weist im Vergleich mit der überwiegenden Mehrzahl anderer Anästhetika eine bemerkenswerte Besonderheit auf: Während nämlich die meisten Anästhetika zu einer depressorischen Kreislaufreaktion mit Abfall des Blutdrucks und des Herzminutenvolumens und zu einer Hemmung der homöostatischen Kreislaufreflexe führen (KREBS und KERSTING, 1972), kommt es unter Ketamin zu einer pressorischen Kreislaufumstellung mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz bei aufrechterhaltenen Kreislaufreflexen (LANGREHR et al., 1967; ARNDT und ZINDLER, 1978).

Bemerkenswerterweise und als Hinweis auf die dominierende Rolle des Zentralnervensystems für das Kreislaufverhalten unter Ketamin treten allerdings diese pressorischen Effekte nur auf, sofern es wachen Menschen oder Tieren verabreicht wird; unter Basisnarkose wirkt Ketamin ebenso kreislaufdepressorisch wie alle anderen Anästhetika. So konnten IVANKOVICH, MILETICH, REIMANN et al., 1974, nachweisen, daß kleine, bei intravenöser Applikation weder narkotisch noch kreislaufwirksame Dosen von Ketamin, wachen Tieren in die arterielle Hirnstrombahn injiziert, dosisproportionale Anstiege des Blutdrucks bewirken, während dieser Effekt ausbleibt, wenn der Versuch unter Barbituratnarkose wiederholt wird.

Folglich lassen sich die Kreislaufwirkungen von Ketamin wie auch die anderer Anästhetika nur richtig einschätzen, wenn die Analyse am wachen Tier vorgenommen wird, ein Schluß, der für den Entwurf der eigenen Versuche maßgebend war.

Während die zentralnervöse Genese der Kreislaufwirkung von Ketamin als gesichert gelten darf, sind die ihr zugrunde liegenden Mechanismen umstritten. Einerseits könnte die für Ketamin so typische Kreislaufstimulation stoffwechselbedingt sein; denn am wachen Menschen oder Tier aktiviert Ketamin auch somato- motorische Reflexe mit Erhöhung des Tonuszustandes in der quergestreiften Muskulatur, so daß es über die damit verknüpfte Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs auch zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens kommt (HENSEL, BRAUN, KETTLER et al., 1972). Andererseits spricht einiges dafür, daß die Kreislaufwirkung von Ketamin aus einer Aktivierung des autonomen Nervensystems resultiert; denn TRABER, WILSON, PRIANO, 197o, konnten die pressorischen Kreislaufeffekte von Ketamin durch Ganglienblockade verhindern.

Allerdings sind diese Versuche insofern nicht schlüssig, als die Ganglienblockade ebenfalls dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem hat, wodurch nach dem oben Beschriebenen die Reaktionsfähigkeit des Zentralnervensystems auf Ketamin qualitativ verändert wird, und unter peripherer Sympathikolyse durch Spinalanästhesie auch der Tonuszustand der quergestreiften Muskulatur mit seinen erwähnten Auswirkungen auf den Sauerstoffverbrauch grundsätzlich verändert wird.

Zudem haben auch Versuche, den Einfluß von Ketamin auf das sympathiko- adrenale System durch Bestimmung der Plasmakatecholamine zu erfassen, zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt: Verschiedene Autoren fanden Zunahmen (BOVILL, CLARKE, DAVIS et al., 1971; ZSIGMOND, 1974), andere dagegen konnten keine Veränderungen der Katecholaminkonzentration im Blut nachweisen (HENSEL, BRAUN, KETTLER et al., 1972).

UNIV. LEIPZIG

Die Aussagekraft solcher Versuche wird allerdings durch die Problematik der unterschiedlichen Ausgangsbedingungen hinsichtlich des Aktivierungszustandes des Zentralnervensystems eingeschränkt, aber auch dadurch, daß bei der Beurteilung der Plasmakatecholaminspiegel Annahmen über ein Konstantbleiben der Resorptionsrate in die Nervenendigungen gemacht werden müssen, was häufig nicht ohne weiteres möglich ist. Vor allem aber lassen sich aus dem Verhalten der Plasmakatecholaminkonzentrationen keine Rückschlüsse auf etwaige organspezifische Änderungen des Sympathikustonus ziehen, was jedoch besonders für die Beurteilung der Ketaminwirkungen am Herzen von Interesse ist.

Es liegt daher nahe, dieses Problem direkt durch Ableitung der Sympathikusaktivität von sympathischen Herznerven neurophysiologisch anzugehen, da die Aktivität der postsynaptischen sympathischen Efferenzen als letzte gemeinsame Endstrecke aller vom Zentralnervensystem ausgehenden Einflüsse das neurophysiologische Korrelat des sympathischen Herztonus darstellt. Die vorliegende Studie beschäftigt sich deshalb auf der Basis der kontinuierlichen Ableitung der Summenaktionspotentiale von Herznerven am wachen und vergleichsweise am narkotisierten Hund.

Voraussetzung für die Durchführung dieser Versuche war die Methode zur Ableitung der Aktivität des Herzsympathikus am wachen Tier über chronisch implantierte Elektroden. Im Gegensatz zur großen Fülle von Informationen über das Verhalten von Nervenaktivität im akuten Versuch wurde erst in jüngerer Zeit über Registrierungen am wachen Tier berichtet (KIRCHNER, 1973; SCHMITT, SCHMITT, FENARD, 1974; SCHAD und SELLER, 1975).

Da insbesondere die Erzielung eines ausreichenden Signal-Störabstandes und einer langen Elektrodenfunktionszeit Schwierigkeiten bereiten, liegt neben dem anästhesiologischen Aspekt der Studie besonderes Gewicht auf der Entwicklung von Methoden, die es erlauben, am wachen Tier die Aktivität von dünnen autonomen Nerven abzuleiten.

2.0 Methode

In einem Zeitraum zwischen 2o Stunden und 5 Tagen postoperativ wurden an fünf Bastardhunden mit einem Gewicht zwischen 2o und 38 kg acht Versuche in wachem Zustand und acht Versuche in Narkose durchgeführt.

2.1 Chirurgische Maßnahmen

Die Operation wurde in Chloralose- Narkose (80 mg/kg intravenös) vorgenommen ; die Tiere wurden intubiert und mit einer Starling- Pumpe kontrolliert beatmet.

Die Eröffnung des Thorax erfolgte paracostal im dritten Intercostalraum links. Der zur Blutdruckregistrierung dienende Siliconkatheter wurde durch eine Incision in der Aortenwand in die Aorta eingeführt, etwa vier Zentimeter in Richtung Peripherie vorgeschoben und durch Vernähen mit der Gefäßwand gesichert. Als venöser Zugang diente ebenfalls ein Siliconkatheter, der über die V. hemiazygos in die V. cava eingebracht wurde. Beide Katheter wurden durch den vierten Intercostalraum und einen Hauttunnel zu den Schulterblättern und dort nach außen geführt.

Es wurde in dieser Studie die Aktivität des N. cardiacus cervicalis ventrolateralis abgeleitet, der nach MILLER, CHRISTENSEN, EVANS, 1964, die sympathische Hauptversorgung des Herzens darstellt. Der Nerv wurde unter Schonung der Nervenscheide freipräpariert und mit einer 0.5 mm dicken Siliconfolie unterlegt. Nach Durchstechen des Nervs mit den Elektrodennadeln war das für den Sympathikus typische Signal ableitbar, anhand dessen er sicher identifiziert werden konnte: Es handelte sich um salvenartige, relativ niederfrequente, pulssynchrone Entladungen, die sich durch Blutdruckerhöhung mittels Noradrenalin reflektorisch unterdrücken ließen. Der Nerv und Elektrode wurden anschließend mit Vergußmasse isoliert.

Nach Aushärten des Silicons wurde der Thorax geschlossen. Die Anschlußdrähte wurden zusammen mit den Kathetern im Hauttunnel zum Nacken geführt; die in die Elektrodenzuleitung eingeschaltete Verstärkereingangsstufe fand in einer Tasche unter der Haut Platz. Nach der Operation erhielten die Tiere Antibiotika und Analgetika.

2.2 Material

Bei der Konstruktion von Elektroden zur chronischen Ableitung von Nervenaktionspotentialströmen treten im Wesentlichen folgende Probleme auf:

Die verwendeten Materialien müssen untoxisch und so flexibel sein, daß der Nerv nicht traumatisiert wird. Die Elektroden sind ausreichend zu fixieren, da Nerv und Implantat durch die Herzaktion dauernd bewegt werden. Die elektrische Verbindung zwischen Elektrode und Nerv darf nicht durch Korrosion des Elektrodenmaterials oder durch Kurzschluß der Elektroden durch Gewebsflüssigkeit beeinträchtigt werden.

Der sich aus diesen Anforderungen ergebende Elektrodenaufbau soll im Folgenden beschrieben werden:

Die Ableitelektrode zur bipolaren Ableitung der Nervenaktivität bestand aus zwei feinen, voneinander unabhängigen Edelstahlnadeln von etwa 0.04 mm Schaftdurchmesser und 3 mm Länge, die durch elektrolytisches Abätzen aus Dentalsonden hergestellt wurden, sowie aus zwei miteinander verdrillten 0.025 mm dicken Edelstahldrähten als Neutralelektrode. Die Nadeln zeichneten sich durch große Elastizität bei guter Steifigkeit, Korrosionsbeständigkeit und befriedigender Lötbarkeit aus, was für die Herstellung einwandfreier elektrischer Übergänge von Bedeutung war. Um eine ausreichende Flexibilität der Zuleitung zu erreichen, wurden die Elektrodennadeln über je zwei miteinander verdrillte Edelstahldrähte von je 0.025 mm Durchmesser und 15 mm Länge an die eigentliche, etwa 8 cm lange Eingangsleitung des Verstärkers, eine zweiadrige, abgeschirmte Litze, angeschlossen.

Aus den oben bereits erwähnten Gründen waren die Eigenschaften der zur Isolation und Fixation der Elektrode dienenden Vergußmasse von besonderer Wichtigkeit. Es wurde der glasklare Zweikomponentensiliconkautschuk Sil Gel 604 eingesetzt, eine Weiterentwicklung des von SCHAD und SELLER, 1975, zur chronischen Ableitung des Nierensympathikus verwendeten SilGel 504. Da SilGel 604 mit Siliconöl mischbar ist, ließ sich eine optimale Flexibilität der ausgehärteten Masse einstellen. Weiterhin war die Polymerisationszeit durch Vorhärten des Materials bei 50°C wesentlich zu verkürzen, was für die Operationsdauer von Bedeutung war. Das Material zeichnete sich durch hervorragende Gewebeverträglichkeit aus.

Die abgeleiteten Signale wurden mit einem für diese Studie entwickelten, zur Verminderung von Störeinstrahlungen implantierten Miniaturverstärker zugeleitet, der jeweils zur Versuchsdurchführung an die weiteren, externen Verstärkerstufen angeschlossen wurde. Der Gesamtverstärker wies folgende Daten auf: Verstärkung 60 dB, auf den Eingang bezogene Rauschspannung 0,03 mV, Frequenzgang 70 Hz - 30 kHz, Differenzeingangswiderstand 20 MOhm. Zur Verminderung des Einflusses von Störeinstrahlungen diente ein variabler Bandpaß mit einer Flankensteilheit von 40 dB/ Decade; die Aufzeichnung des zur quantitativen Beurteilung herangezogenen Integrals der Sympathikusaktivität erfolgte über einen Integrator mit einer Zeitkonstante von sechs Sekunden.

2.3 Registrierungen

Die Summenaktivität des N. cardiacus und deren Integral sowie arterieller Blutdruck, dp/dt und Herzfrequenz wurden auf einem 6-Kanal-Schreiber und auf Magnetband aufgezeichnet. Der arterielle Blutdruck wurde mittels eines Statham-Elements blutig gemessen, während die Herzfrequenz aus der Anzahl der Druckanstiege pro Minute zu ermitteln war.

2.4 Versuchsablauf

Die Versuchstiere wurden stets im gleichen Raum untersucht und waren mit ihrer Umgebung vertraut. Sie waren angeleint, hatten aber genügend Freiraum und nahmen meist spontan eine verhaltensmäßig normale Halbseitenlage ein, in der die Untersuchungen vorgenommen werden konnten.

Sobald sich die Kreislaufparameter hinsichtlich Blutdruck und Herzfrequenz stabilisiert hatten und die Nervenaktivität frei von Bewegungsartefakten und Muskelaktionspotentialen war, was sich anhand eines Audio- Monitors verifizieren ließ, bekamen die Tiere 5 mg/kg Ketamin intravenös verabreicht. Die verwendete Dosis hatte eine etwa zehnminütige Narkose zur Folge, wobei sich die Hunde nach etwa acht Minuten meist wieder zu bewegen begannen.

Nach ungefähr 15 Minuten hatten sich die Parameter weitgehend normalisiert; die Tiere waren wieder wach. Zu diesem Zeitpunkt wurde den Hunden 0.001 mg/kg Noradrenalin intravenös injiziert. Über die hierdurch verursachte massive Blutdrucksteigerung war eine vollständige reflektorische Dämpfung des Herzsympathikus zu erreichen. Dieses Signalniveau diente bei der Versuchsauswertung als Nullpunkt.

Bei den Untersuchungen am narkotisierten Tier wurde vor Einleitung der Narkose ebenfalls abgewartet, bis sich Blutdruck und Herzfrequenz stabilisiert hatten und die Sympathikusregistrierung frei von Artefakten war.

Die Basisnarkose wurde mit 3 mg/kg Methohexital intravenös eingeleitet und mit 3% Halothan in Sauerstoff fortgeführt, das von den Tieren spontan über eine Maske geatmet wurde.

Nach etwa neun Minuten war hinsichtlich Sympathikusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz eine gleichbleibende Narkosetiefe erreicht. Zu diesem Zeitpunkt wurden 5 mg/kg Ketamin intravenös verabreicht. Nach weiteren 15 Minuten erfolgte die Gabe von 0.001 mg/kg Noradrenalin zur Festlegung des Aktivitätsnullpunktes.

2.5 Datenanalyse

Die Versuchsergebnisse wurden aus Originalregistrierungen bzw. Neuabspielungen vom Band durch Ausmessen der Kurven gewonnen.

Die Herzfrequenz war aufgrund der Geräteeichung direkt abzulesen, der arterielle Mitteldruck aus den systolischen und diastolischen Druckwerten zu berechnen.

Die Meßwerte für die Sympathikusaktivität wurden aus dem Integral der Aktivität abgeleitet. Es erschien sinnvoll, dieses als Maß für die Nervenaktivität zu verwenden, da in das Integral sowohl die Amplitudenvergrößerung der salvenartigen Entladungen als auch Anteile nicht synchronisierter Nervenaktivität eingehen. Die Sympathikusaktivität wurde als Prozentwert des Aktivitätsniveaus beim wachen Tier aufgeführt, wobei der Wachwert als 100% und das Aktivitätsminimum nach Noradrenalingabe als Nullpunkt angenommen wurden.

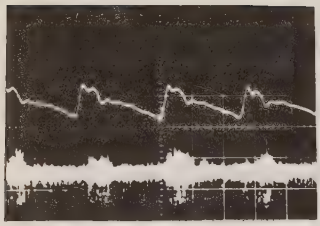
Die Unterschiede der Meßwerte der drei Parameter unter Ketamin- bzw. Halothan- Ketaminnarkose gegenüber den jeweiligen Wachwerten wurden mit dem WILCOXON-Test für paarige Daten bezüglich einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ auf Signifikanz überprüft.

3.0 Ergebnisse

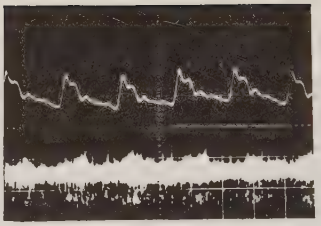
3.1 Die Wirkung von Ketamin auf das Entladungsmuster des efferenten Herzsympathikus beim wachen und beim narkotisierten Hund.

Beim wachen Tier führt die Gabe von Ketamin stets zu einer auffälligen Aktivierung des Herzsympathikus. Abbildung 1 verdeutlicht anhand von Oscilloskopfotos einiger typischer Versuche die pulssynchronen Entladungssalven der sympathischen Herzefferenz sowie deren Erhöhung und Verbreiterung nach Ketamin-Gabe; das bedeutet, daß die Sympathikusaktivität pro Herzaktion unter Ketamin ansteigt.

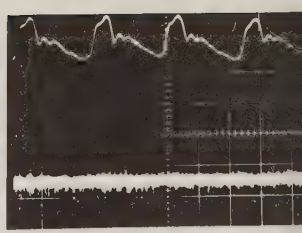
Hund 3



wach

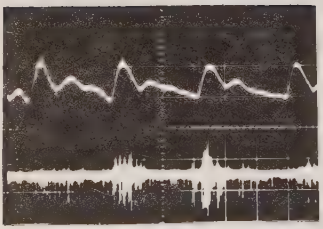


Ketamin Narkose

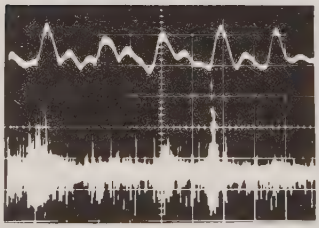


Noradrenalin

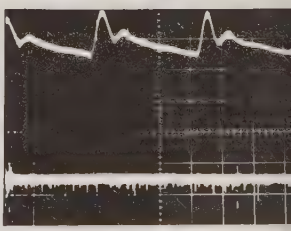
Hund 4



wach



Ketamin Narkose



Noradrenalin

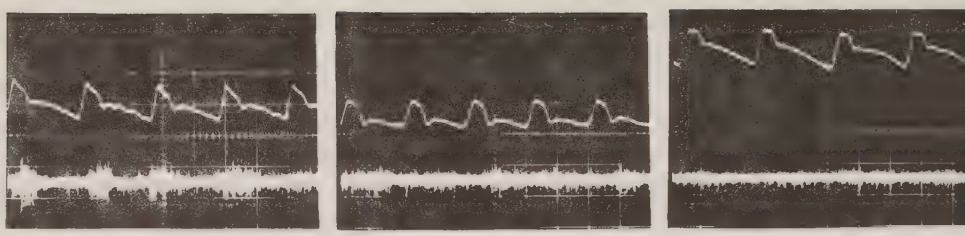
Abbildung 1:

Einfluß von Ketamin auf Blutdruck und Sympathikusaktivität am wachen Hund.
Oscilloscopfotos aus zwei typischen Versuchen. Gegenüber den Wachwerten sind Blutdruck (oberer Kanal) und Sympathikusaktivität (unterer Kanal) unter Ketamin deutlich gesteigert; die Entladungssalven des Sympathikus sind verbreitert.
Das jeweils letzte Bild einer Zeile verdeutlicht die komplette reflektorische Aktivitätshemmung aufgrund Blutdruckerhöhung durch Noradrenalin.

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, lieg' das Aktivitätsniveau nach Anwendung von Ketamin beim mit Halothan narkotisierten Tier deutlich unter den Wachwerten; zum Teil erscheint die Aktivität nicht mehr so ausgeprägt pulssynchron. Das jeweils letzte Bild einer Zeile in den Abbildungen 1 und 2 wurde nach reflektorischer Dämpfung des Sympathikustonus mittels Noradrenalin aufgenommen. Die Fotos geben nur noch den Rauschanteil der Ableitung wieder; diese Signalpegel wurden, wie von NINOMIYA, IRISAWA, NISIMARU, 1971, vorgeschlagen, als Aktivitätsnullpunkt festgelegt.

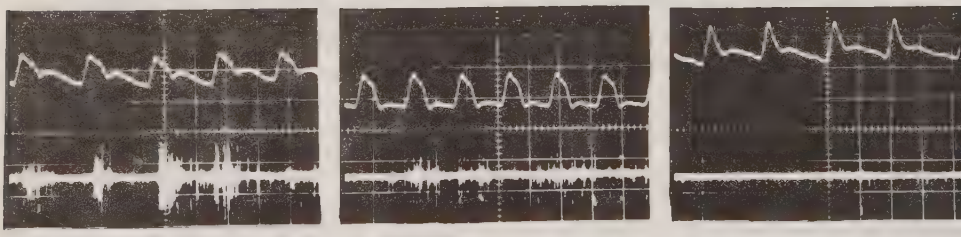
In Abbildung 3 sind die Verhältnisse anhand von 4-Kanal-Registrierungen dargestellt, um einen Überblick über den Zeitverlauf der Versuche zu geben. Zur quantitativen Beurteilung des Sympathikusoriginalsignals wurde hier zusätzlich dessen Integral aufgezeichnet. Diese Lösung erschien vorteilhaft gegenüber der Möglichkeit, die Einzelspikes zu zählen, da die Entladungen der Nervenfasern aufgrund der Summenaktivitätsableitung keine einheitliche Höhe besitzen und somit ein Teil der Aktivität verloren gegangen wäre.

Hund 3



wach | Ketamin und Halothan | Noradrenalin

Hund 4



wach | Ketamin und Halothan | Noradrenalin

Abbildung 2:

Einfluß von Ketamin auf Blutdruck und Sympathikusaktivität am narkotisierten Hund.
Oscilloscopfotos aus zwei typischen Versuchen, gleiche Tiere wie in Abbildung 1. Durch eine Halothan- Basisnarkose werden die pressorische Kreislaufumstellung und die Sympathikusaktivitätssteigerung unterdrückt; Blutdruck und Sympathikusaktivität liegen unter dem jeweiligen Wachniveau.
Die Blutdruckerhöhung durch Noradrenalin hat eine komplette Sympathikushemmung zur Folge; dies war für die Festlegung eines Aktivitätsnullpunktes von Bedeutung.

Wie oben ausgeführt, hat die Ketamin-Gabe beim wachen Tier einen Anstieg der Sympathikusaktivität pro Herzaktion zur Folge. Um zu verdeutlichen, daß dieser Umstand die wesentliche Ursache für den Anstieg des Integrals der Nervenaktivität ist, wurde in Abbildung 3a auf die Wiedergabe des gesamten Versuchs verzichtet und eine höhere Papiergeschwindigkeit gewählt. Dadurch kommt klar zur Darstellung, daß die Vergrößerung der einzelnen Salven unter Ketamin durch eine entsprechende Erhöhung des Integrals wiedergegeben wird.

Die beiden Beispiele veranschaulichen das stets gleichsinnige Verhalten von Originalsignal und Integral. Es läßt sich also auf der Basis der Änderung der integrierten Nervenaktivität das Verhalten des Sympathikus exakt darstellen und quantifizieren.

Durch Ausmessen der Registrierungen der einzelnen Versuche wurden die in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Meßwerte gewonnen, wobei der arterielle Blutdruck als Mitteldruck und die Sympathikusaktivität als Prozentwert der Wachaktivität angegeben sind.

Danach bewirkte Ketamin bei allen Versuchen am wachen Hund eine deutliche Erhöhung von Sympathikusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz, wenn auch das Ausmaß und der Zeitverlauf der Wirkung nicht einheitlich waren. Demgegenüber war unter der Gabe von Halothan regelmäßig eine Erniedrigung von Sympathikusaktivität und Blutdruck zu beobachten. Die durch das Einleitungsnarkotikum Methohexital gesteigerte Herzfrequenz wurde nur geringfügig gesenkt. Am narkotisierten Tier erzeugte die Anwendung von Ketamin in 6 von 8 Fällen einen weiteren Abfall der Parameter, der von einem langsamen Anstieg gefolgt wurde. Dieser erfolgte bei den übrigen Versuchen ohne Verzögerung, aber auch hier sehr protrahiert.

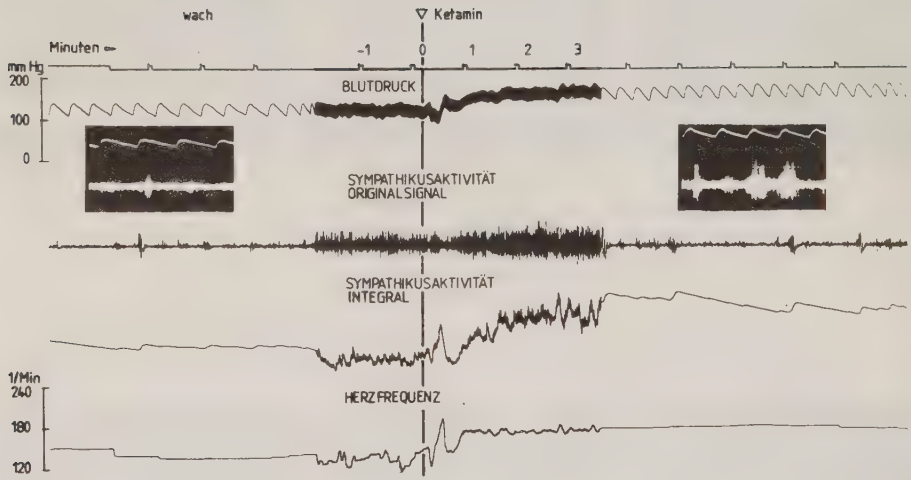


Abbildung 3a:

Zeitverlauf der Wirkung von Ketamin beim wachen Hund. Originalregistrierung eines typischen Versuchs. Zur besseren Übersicht wurden nur die ersten vier Minuten des Versuchs wiedergegeben. Nach Gabe von 5 mg/kg Ketamin stiegen beim wachen Hund Sympathikusaktivität, arterieller Blutdruck und Herzfrequenz deutlich an. Wichtig für die quantitative Auswertung der Versuche war die Tatsache, daß die in der Originalregistrierung der Sympathikusaktivität auftretenden Veränderungen auch in deren Integral deutlich zum Ausdruck kamen.

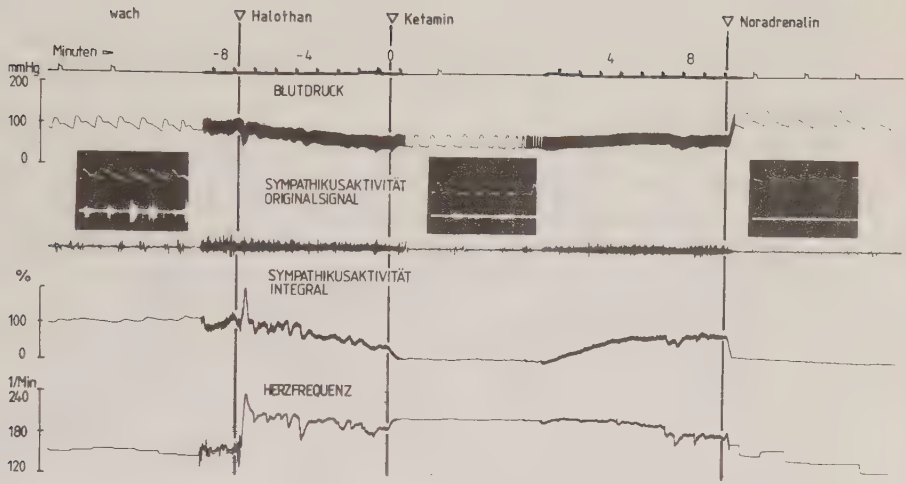


Abbildung 3b:

Zeitverlauf der Wirkung von Ketamin beim narkotisierten Hund. Originalregistrierung eines typischen Versuchs. Anders als beim wachen Tier blieb beim mit Halothan narkotisierten Hund die Steigerung von Sympathikusaktivität und Blutdruck nach Gabe von 5 mg/kg Ketamin aus; Ketamin wirkt hier sogar depressiv. Die durch das Einleitungsnarkotikum Methohexital erhöhte Herzfrequenz wurde durch Ketamin kaum beeinflußt. Zur Festlegung eines Aktivitätsnullpunktes wurde am Ende des Versuchs 0.001 mg/kg Noradrenalin verabreicht; die Blutdruckerhöhung hatte eine komplette reflektorische Hemmung des Sympathikus zur Folge.

3.2 Zeitverlauf von Sympathikusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz nach der Anwendung von Ketamin.

Da die gemessenen Parameter in allen Versuchen einen ähnlichen Verlauf zeigten, erschien eine Mittelwertbildung zulässig. Die Mittelwerte und deren Standardabweichungen sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt und in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

3.2.1 Wache Tiere

Die Gabe von Ketamin in einer Dosierung von 5 mg/kg führte beim wachen Hund im Mittel zu einer erheblichen Steigerung der Aktivität der sympathischen Herzefferenz bis maximal 186% des Ausgangswerts und gleichzeitig zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks um 36 mm Hg sowie der Herzfrequenz um 54 Schläge/Min.; wobei der gleichartige Verlauf der Parameter auffällt. Die Effekte waren eine Minute nach der Injektion bereits deutlich ausgeprägt und erreichten in der 6. Minute ihre maximalen Werte; nach etwa 8 Minuten begannen sich die Tiere wieder zu bewegen, was eine weitere Registrierung wegen der Muskelaktionspotentialeinstreuungen unmöglich machte.

3.2.2 Narkotisierte Tiere

Methohexital, das als Einleitungsnarkotikum Verwendung fand, steigerte die Herzfrequenz relativ stark (14 Schläge/Min.) und anhaltend. Die Gabe von Halothan, spontan über eine Maske geatmet, führte zu einer ausgeprägten Dämpfung der Sympathikusaktivität auf minimal 62 % des Ausgangswerts und des Blutdrucks um 21 mm Hg, während die durch Methohexital erhöhte Herzfrequenz nur geringfügig verringert wurde.

Ketamin hatte beim narkotisierten Tier eine etwa zweiminütige Senkung von Sympathikusaktivität, Blutdruck und - schwächer ausgeprägt - der Herzfrequenz zur Folge, die in der Regel mit einem Atemstillstand einherging. In den folgenden Minuten zeigten die Parameter einen langsamen Anstieg, ohne daß im Mittel die Wachwerte erreicht wurden.

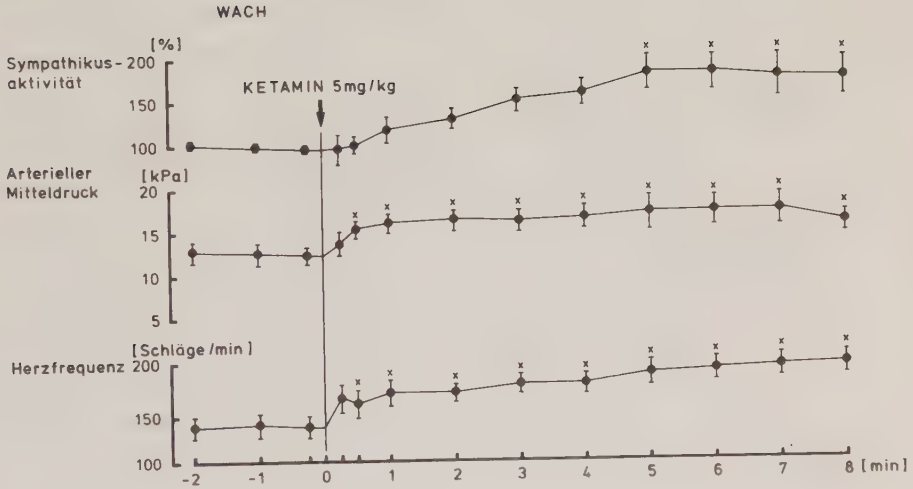


Abbildung 4a:

Zeitverlauf der Wirkung von Ketamin auf Herzsympathikusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz beim wachen Tier. Mittelwerte und ihre Standardabweichung aus acht Versuchen an fünf Hunden. Werte, die signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Wachwerten aufweisen ($\alpha = 0.05$) sind gekennzeichnet. Nach Gabe von 5 mg/kg Ketamin kam es zu einem Anstieg aller drei Parameter, die Effekte waren nach einer Minute bereits deutlich ausgeprägt, erreichten aber erst gegen Ende des Beobachtungszeitraumes ihr Maximum.

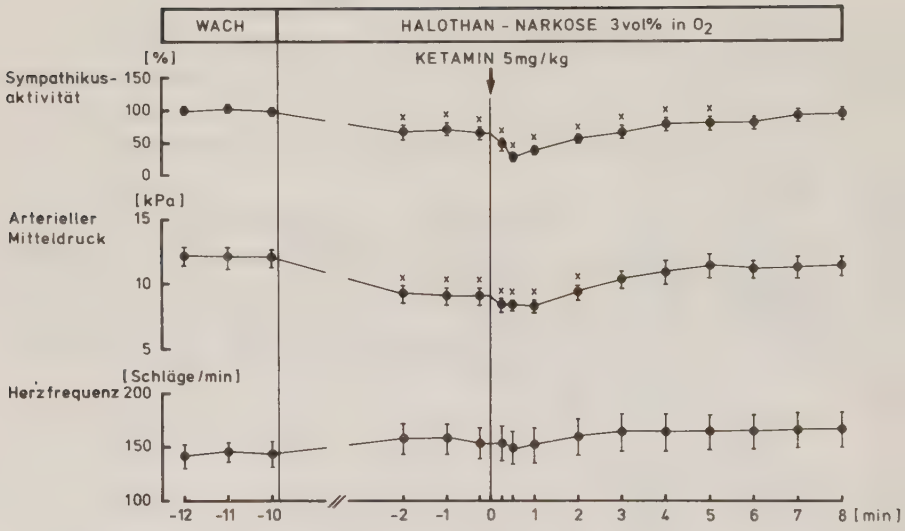


Abbildung 4b:

Zeitverlauf der Wirkung von Ketamin auf Herzsympathikusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz beim narkotisierten Hund (gleiche Tiere wie in Abbildung 4a). Mittelwerte und ihre Standardabweichungen aus acht Versuchen an fünf Hunden. Werte, die signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Wachwerten aufweisen, sind gekennzeichnet ($\alpha = 0{,}05$). Unter dem Einfluß von Halothan nahmen Sympathikusaktivität und Blutdruck deutlich ab, während die durch das Einleitungsnarkotikum Methohexital angehobene Herzfrequenz kaum beeinflußt wurde. Nach der Injektion von 5mg/kg Ketamin kam es zu einer anfänglichen Dämpfung und später zu einem gegenüber den wachen Tieren stark abgeschwächten Anstieg von Sympathikusaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz. Sympathikusaktivität und Blutdruck verliefen auffallend gleichsinnig; die Reaktion der Herzfrequenz auf Ketamin war nur schwach ausgeprägt. Offensichtlich läßt sich also die pressorische Kreislaufumstellung ebenso wie der Sympathikusaktivitätsanstieg durch eine Halothan-Basisnarkose unterdrücken.

3.2.3 Quantitativer Vergleich der Versuche am wachen und narkotisierten Tier

Zum quantitativen Vergleich der Mittelwerte beim wachen beziehungsweise narkotisierten Tier eignen sich besonders die Meßwerte 1 Minute und 6 Minuten nach der Ketamin-Injektion, da, wie oben ausgeführt, zu diesen Zeitpunkten eine besonders ausgeprägte Reaktion der Parameter auf Ketamin zu beobachten war.

In Abbildung 5 sind diese Meßwerte anhand von Säulendiagrammen dargestellt. Angegeben sind Mittelwerte und deren Standardabweichung. Werte, die signifikante Unterschiede ($\alpha = 0{,}05$) zu den jeweiligen Wachwerten aufweisen, sind gekennzeichnet.

Auch in dieser Darstellung kommt die Steigerung von Sympathikusaktivität, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz nach der Ketamin-Gabe beim wachen Tier klar zum Ausdruck. Offensichtlich übt Ketamin also einen stimulierenden Effekt auf zentrale Anteile des sympathischen Nervensystems aus, der von einer pressorischen Kreislaufumstellung begleitet wird.

Die Versuche am narkotisierten Tier zeigen jedoch, daß Ketamin unter diesen Bedingungen eine dämpfende Wirkungskomponente auf die Sympathikusaktivität besitzt, wobei der Blutdruck abfällt; das Auftreten der zentral aktivierenden Effekte von Ketamin ist demnach also abhängig vom Ausgangsaktivierungszustand des ZNS.

4.0 Methodenkritik

Das geringe Signalniveau von etwa 0.05 - 0.2 mV machte eine hohe Verstärkung der abgeleiteten Spannung erforderlich, was zur Folge hatte, daß Störungen durch Verstärkereigenrauschen, Netzbrummen, Muskelaktionspotentiale und EKG sich auf die Registrierung stark auswirkten. Diese Einflüsse waren durch Implantation des Vorverstärkers, kürzestmögliche Eingangsleitungen und Verwendung rauscharmer Verstärker zwar stark zu verringern, aber nicht völlig auszuschalten.

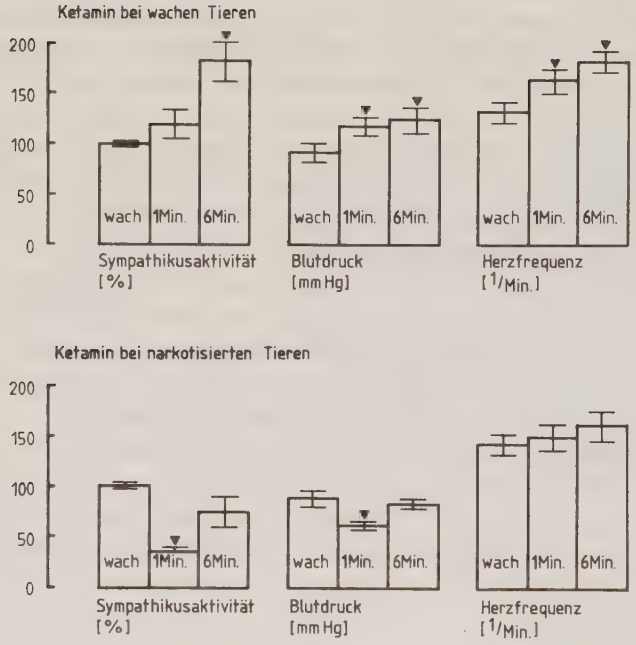


Abbildung 5:

Quantitativer Vergleich der Wirkung von Ketamin beim wachen und beim narkotisierten Tier. Meßwerte der 1. und 6. Minute nach Gabe von 5mg/kg Ketamin; angegeben sind die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen. An 5 Hunden wurden acht Versuche in wachem und acht Versuche in narkotisiertem Zustand vorgenommen. Werte, die signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Wachwerten aufweisen ($\alpha = 0{,}05$), sind gekennzeichnet. Während Ketamin beim wachen Tier eine deutliche Stimulation von Kreislauf und Blutdruck bewirkt, bleibt diese demgegenüber beim narkotisierten Tier aus; Blutdruck und Sympathikusaktivität liegen unter dem jeweiligen Wachniveau, während die Herzfrequenz einen leichten, nicht signifikanten Anstieg zeigt.

Insbesondere Muskelaktionspotentiale wirkten sich auf die Messungen aus, obwohl ihr Einfluß wegen der gegenüber der Sympathikusaktivität niedrigen Frequenz durch Verwendung von Filtern einzuschränken war. Muskelaktionspotentialeinstreuungen ließen sich anhand eines Audio-Monitors identifizieren, so daß verfälschte Meßwerte erkannt und von der Auswertung ausgeschlossen werden konnten.

Der Rauschpegel warf keine so großen Probleme auf, da er sich über den Zeitraum eines Versuches nicht meßbar änderte. Über einige Tage betrachtet, verschlechterte sich der Signal-Rauschabstand allerdings ständig, wobei nicht klar zu sagen ist, ob dies durch das Eindringen von Feuchtigkeit in die Elektrode beziehungsweise durch deren Isolation durch Bindegewebe hervorgerufen wurde, oder ob es sich hierbei um die Normalisierung des durch die Operation möglicherweise erhöhten Sympathikustonus handelte. Ein direkter quantitativer Vergleich von Tag zu Tag war daher nicht möglich; festzustellen ist aber, daß sich die Reaktion des Herzsympathikus auf die verwendeten Pharmaka als recht unabhängig vom Ausgangsniveau erwies.

Da ein Gleichbleiben des Signalniveaus über mehrere Tage nicht gewährleistet war und die Rausch- und Signalpegel von Tier zu Tier schwankten, erschien die Angabe der Sympathikusaktivität in Millivolt nicht sinnvoll; daher wurde der jeweils aktuelle Aktivitätswert als Prozentwert der Aktivität beim wachen Tier ausgedrückt. Als Maß für die Sympathikusaktivität wurde deren Integral verwendet. Da die Aktivität des Herzsympathikus sich zumindest unter physiologischen Bedingungen als Salve darstellt, führt möglicherweise allein eine Erhöhung der Herzfrequenz bei gleichbleibender Salvengröße zu einer Vergrößerung des Integrals der abgeleiteten Aktivität.

Es war allerdings anhand der Darstellung des Signals auf einem Oscilloscop festzustellen, daß bei den durchgeführten Versuchen mit der Vergrößerung des Integrals auch eine Erhöhung

und Verbreiterung der einzelnen Salve stattfand.

Weiterhin kam es bei einigen Versuchen am wachen Tier nach Injektion von Ketamin trotz eines sofortigen Herzfrequenzanstiegs zu einem initialen Abfall der Sympathikusaktivität im Integral, so daß der Einfluß der Herzfrequenzerhöhung auf die Messung der Sympathikusaktivität nicht wesentlich zu sein scheint.

Die für diese Arbeit entwickelte Methode bietet sich wegen des großen methodischen Aufwandes für quantitative Untersuchungen an großen Stichproben nicht an, sie erscheint jedoch gut geeignet, die an narkotisierten Tieren gewonnenen Ergebnisse qualitativ am wachen Tier zu überprüfen.

Aufgrund der beschriebenen methodischen Probleme war die quantitative Auswertung der Versuche nur mit der Einschränkung möglich, daß die Meßwerte der Sympathikusaktivität auf den jeweiligen Ausgangswert bezogen wurden; ein direkter Vergleich von Signalspannungen war also nicht möglich. Es ließen sich aber die Pharmakawirkungen auf den Herzsympathikus im Zeitverlauf verfolgen und an verschiedenen Versuchstieren regelmäßig darstellen, so daß die verwendete Methode eine sichere Aussage über die Sympathikuswirkung von Pharmaka beim wachen Tier erlaubt.

5.0 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, die Reaktion der sympathischen Herzefferenz auf Ketamin am wachen, pharmakologisch nicht vorbehandelten Tier zu untersuchen, sie mit den Verhältnissen beim narkotisierten Tier zu vergleichen und so eine Aussage zu ermöglichen, ob für die pressorische Kreislaufumstellung unter Ketamin eine zentralnervöse Aktivierung als Ursache in Frage kommt. Weiter soll verdeutlicht werden, daß die Verwendung

von Basisnarkosen bei neurophysiologischen Versuchen unter Umständen Einfluß auf die Reaktion des Organismus auf die zu untersuchenden Pharmaka ausüben kann.

Es ist festzustellen, daß die Verabreichung von 5 mg/kg Ketamin, also einer narkotisch effizienten Dosis, beim wachen Tier neben der bekannten Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung regelmäßig auch eine Erhöhung der Entladungsrate der sympathischen Herzefferenz zur Folge hatte. Somit steht die Wirkung von Ketamin im Gegensatz zu den meisten anderen gebräuchlichen Anästhetika, unter deren Anwendung es im allgemeinen zu einer Dämpfung der Sympathikusaktivität und der Kreislauffunktion kommt (SKOVSTED, PRICE, PRICE, 1969, 1970, KREBS und KERSTING, 1972). Da der N. cardiacus als letzte gemeinsame Endstrecke der sympathischen Efferenzen zum Herzen anzusehen ist und seine Aktivität daher das neurophysiologische Korrelat des sympathischen Herztonus darstellt, stützt diese Beobachtung die Vermutung, daß Ketamin trotz seiner narkotischen Eigenschaften eine Aktivierung zentralnervöser Strukturen bewirkt.

Sollte diese Annahme richtig sein, müßte ein stark zentral dämpfendes Pharmakon, vor der Ketamin-Gabe verabreicht, zur Folge haben, daß sowohl die sympathische Aktivitätssteigerung als auch die pressorische Kreislaufreaktion abgeschwächt werden. Tatsächlich erzeugte Halothan bei den Versuchstieren einen deutlichen Abfall der Sympathikusaktivität und des arteriellen Blutdrucks unter die jeweiligen Wachwerte. Die Ketamin-Injektion hatte bei den narkotisierten Tieren zur Folge, daß Blutdruck und Sympathikusaktivität in den ersten beiden Minuten abfielen, um in den nächsten Minuten langsam wieder anzusteigen, ohne aber die Wachwerte zu erreichen; Ketamin hat also - im Gegensatz zum Wachzustand - beim narkotisierten Tier Sympathikus- und Kreislauf-depressive Eigenschaften.

Bei intakten Kreislaufreflexen hätte ein Blutdruckabfall, wie er durch Halothan hervorgerufen wird, eine Steigerung der Sympathikusaktivität bewirkt. Beide Parameter verhielten sich aber unter Halothannarkose weitgehend gleichsinnig, so daß es naheliegt, dies auf eine Dämpfung vegetativer Zentren durch Halothan zurückzuführen. Zu diesem Schluß kamen auch SCHAD und SELLER, 1975, aufgrund ähnlicher Beobachtungen nach Ableitung des Nierensympathikus bei wachen und mit Halothan narkotisierten Katzen.

Da unter diesen Bedingungen die Reaktion sowohl des Kreislaufs als auch des Herzsympathikus auf Ketamin stark verringert ist, muß geschlossen werden, daß die pressorische Kreislaufumstellung unter Ketamin über das Zentralnervensystem vermittelt und möglicherweise durch eine Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems mitverursacht wird.

Zu dieser Annahme kamen auch TRABER und WILSON, 1969, aufgrund ihrer Feststellung, daß die pressorische Kreislaufreaktion auf Ketamin bei Tieren mit Periduralanästhesie im Halsbereich ausbleibt. Allerdings wird die Aussage dieser Versuche durch den Umstand eingeschränkt, daß die reflektorische Regelung des Herzzeitvolumens durch die mit der Periduralanästhesie verbundene Muskelrelaxation beeinflußt wird, die, wie von HENSEL, BRAUN, KETTLER et al., 1972, beschrieben, den durch Ketamin normalerweise erhöhten Sauerstoffverbrauch senkt, der wahrscheinlich auf die von KREUSCHER und GAUCH, 1967, sowie von SAVEGE, BLOGG, FOLEY et al.,1973, regelmäßig beobachtete Erhöhung des Muskeltonus zurückzuführen ist.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit stehen in Einklang mit den Ergebnissen von IVANKOVICH, MILETICH, REIMANN et al., 1974, die durch kleine, intravenös nicht wirksame Ketamindosen, direkt in die arterielle Hirnstrombahn von wachen Ziegen injiziert, die typische pressorische Kreislaufreaktion auslösen konnten, während diese unter Pentobarbitalnarkose ausblieb.

Die von diesen Autoren geäußerte Vermutung, die pressorische Kreislaufumstellung resultiere aus einer Stimulation zentralnervöser Zentren, wird durch den nunmehr erbrachten Nachweis der Aktivitätssteigerung der sympathischen Herzefferenz auf direktem Wege bestätigt.

Trotz der hier zweifelsfrei nachgewiesenen Aktivierung des Herzsympathikus durch Ketamin und trotz der gleichgerichteten Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz erscheint Zurückhaltung geboten, das Verhalten der Parameter ursächlich zu verknüpfen, denn diese Untersuchungen erlauben keine Beurteilung des Vagotonus oder einer direkten Gefäßbeeinflußung durch Ketamin. Daß nämlich Ketamin auch eine vagolytische Wirkungskomponente besitzt, die insbesondere die Herzfrequenzbeeinflussung erklären könnte, zeigen zumindest die Untersuchungen von SEIFEN und MEHMEL, 1971, die eine Abschwächung der Acetylcholinwirkung durch Ketamin beschrieben, sowie von TRABER und WILSON, 1970, die den positiv chronotropen Effekt durch Atropin aufheben konnten. Darüberhinaus erbrachte INOUE, 1981, den direkten Nachweis einer Hemmung cardialer Vagusefferenzen durch Ketamin.

Für die Dominanz vagaler Efferenzen bei der Steigerung der Herzfrequenz durch Ketamin sprechen Untersuchungen von TRABER, WILSON, PRIANO, 1970, die durch ß-Sympathikolytika nur eine Abschwächung der Kreislaufeffekte hervorrufen konnten, während die Gabe von Hexamethonium, das die ganglionäre Transmission und somit auch die Vagusaktivität blockiert, diese völlig aufhob. Weil außerdem der α-Rezeptorenblocker Phentolamin die Blutdrucksteigerung durch Ketamin verhinderte, den positiv chronotropen Effekt aber unbeeinflußt ließ, kamen TRABER und WILSON, 1971, zu dem Schluß, daß auf jeden Fall die Blutdruckerhöhung auf eine Noradrenalin-bedingte periphere α-Stimulation

und die damit verbundene Steigerung des peripheren Widerstandes zurückzuführen sei.

Obgleich der Nachweis der postulierten Erhöhung des Plasmakatecholaminspiegels bisher nicht eindeutig erbracht wurde, wäre diese jedoch durch die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Tonussteigerung der sympathischen Herzeffenz unter der Voraussetzung erklärt, daß außer dem Herzsympathikus noch weitere Anteile des sympathischen Nervensystems durch Ketamin stimuliert werden. Diese Annahme wird durch Untersuchungen von NINOMIYA, NISIMARU, IRISAWA, 1971, bestätigt, die sowohl durch Aderlaß als auch durch Blutdrucksteigerung eine gleichsinnige Reaktion von Herz-, Nieren- und Milzsympathikusästen auslösen konnten. Demnach dürfte also der durch Ketamin zentralnervös ausgelösten Steigerung der Sympathikusaktivität entscheidende Bedeutung für die Ketamin-Kreislaufwirkung zukommen.

Aus diesem Blickwinkel, daß nämlich Ketamin über die zentralnervöse Stimulation des sympathischen Nervensystems den arteriellen Blutdruck steigert, erscheint es im Hinblick auf die zentral dämpfende Wirkung von Halothan plausibel, daß durch eine Halothan-Basisnarkose sowohl der sympathikusstimulierende als auch der blutdrucksteigende Ketamineffekt unterdrückt wird. Daß diese Wirkung nicht spezifisch für Halothan ist, sondern sich auch durch andere Pharmaka erreichen läßt, zeigen Untersuchungen, bei denen Ketamin nach Prämedikation mit Pentobarbital (MCGRATH, MACKENZIE, MILLAR, 1975), Diazepam (PEDERSEN, 1981) und Flunitrazepam (TARNOW et al., 1979) verabreicht wurde; auch durch diese zentral dämpfenden Medikamente wurde der blutdrucksteigende Effekt von Ketamin vermindert.

Da die Aktivität der sympathischen Herzefferenz das neurophysiologische Korrelat des Herzsympathikustonus darstellt, wurde durch die für diese Arbeit entwickelte Methode zur Ableitung des N. cardiacus die direkte Beurteilung des sympathischen Herztonus beim wachen und beim narkotisierten Tier möglich. Es ließ sich nachweisen, daß Ketamin beim wachen Tier über die Stimulation zentralnervöser Zentren eine Steigerung des sympathischen Herztonus bewirkt und daß diese Aktivierung durch die Verwendung einer Halothan-Basisnarkose stark unterdrückt wird. Das bedeutet, daß die zentral aktivierende Wirkung von Ketamin abhängig ist vom Ausgangsaktivierungszustand des Zentralnervensystems. Gerade am Beispiel von Ketamin wird deutlich, daß Basisnarkosen durch Dämpfung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus sogar qualitative Unterschiede in der Kreislaufreaktion auf Narkosemittel hervorrufen können.

6.0 Zusammenfassung

Im Gegensatz zu den meisten gebräuchlichen Anästhetika bewirkt das Phencyclidin- Derivat Ketamin Anstiege von Blutdruck und Herzfrequenz, die aber durch die vorherige Verwendung zentral dämpfender Pharmaka unterdrückt werden können. Der Mechanismus der pressorischen Kreislaufumstellung ist nicht völlig geklärt, zur Diskussion gestellt wurden sowohl eine vagolytische als auch eine sympathomimetische Wirkungskomponente von Ketamin. Untersuchungen zu diesem Problemkreis ließen bisher meist nur indirekte Rückschlüsse auf die Wirkung von Ketamin auf das autonome Nervensystem zu.

Unter der Annahme, daß Ketamin beim wachen Tier durch eine Stimulation zentralnervöser Strukturen eine Steigerung der Aktivität sympathischer Efferenzen bewirkt, erschien eine direkte Messung der Sympathikusaktivität beim wachen Tier von Interesse. Es wurde daher für die vorliegende Arbeit eine Methode entwickelt, die es erlaubt, die Aktivität der sympathischen Herz- Efferenz beim wachen und vergleichsweise beim narkotisierten Tier kontinuierlich abzuleiten.

Beim wachen, nicht prämedizierten Hund erhöhte Ketamin in einer Dosis von 5 mg/kg im Mittel den arteriellen Blutdruck um 36 mmHg (4.8 kPa) und die Herzfrequenz um 54 Schläge/ Minute, während gleichzeitig die Sympathikusaktivität um 86% des Ausgangswertes gesteigert wurde.

Eine Halothannarkose führte bei den gleichen Tieren zu einem Abfall des Blutdrucks um 22 mmHg (2.9 kPa) und der Sympathikusaktivität um 38%; die zusätzliche Gabe von Ketamin senkte zunächst den Blutdruck um weitere 6 mmHg (0.8 kPa), die Sympathikusaktivität um nochmals 35% des Ausgangswertes, während die Herzfrequenz weitgehend unbeeinflußt blieb.
Im weiteren Verlauf stiegen Blutdruck und Sympathikusaktivität protrahiert wieder an, ohne aber im Mittel während des Beobachtungszeitraumes die Wachwerte zu erreichen.

Die Aktivität der sympathischen Herz- Efferenz als letzte gemeinsame Endstrecke aller zentralnervösen Einflüsse ist als neurophysiologisches Korrelat des sympathischen Herztonus anzusehen. Es muß daher aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß Ketamin beim wachen Tier über eine zentralnervöse Stimulation sympathomimetisch wirkt. Aufgrund des auffallend gleichsinnigen Verhaltens von Sympathikusaktivität, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz erscheint die pressorische Kreislaufumstellung eng verbunden mit der zentralnervösen Aktivierung. Unter der berechtigten Annahme einer uniformen Reaktion verschiedener Anteile des sympathischen Nervensystems auf Ketamin ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der sympathischen Aktivierung und der pressorischen Kreislaufumstellung, zumindest hinsichtlich des Blutdrucks, anzunehmen.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse beim wachen und beim narkotisierten Tier verdeutlicht die Bedeutung, die der Veränderung des zentralnervösen Aktivierungsniveaus durch Basisnarkosen im Hinblick auf die Wirkung zu untersuchender Pharmaka auf Sympathikusaktivität und Kreislauffunktion zukommt.

Tabelle 1: Meßwerte von Herzsympathikussummenaktivität, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz, vor und nach der Injektion von 5 mg/kg Ketamin beim wachen Tier. Acht Versuche an fünf Hunden.

	Ausgangswerte wache Tiere			Tiere unter Ketamin-Narkose										
Zeit, vor bzw. nach Ketamin Gabe Injektion	-2	-1	-1/4	1/4	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	Minuten
Hund 1														
Sympath.Aktiv.	102	102	96	199	170	193	182	182	164					%
art.Mitteldruck	13.1	13.6	13.6	14.3	15.6	14.4	14.4	15.1	15.6					kPa
art.Mitteldruck	98	102	102	107	117	108	108	113	117					mm Hg
Herzfrequenz	125	130	125	130	135	133	138	148	140					Schläge/Min.
Hund 2, Versuch 1														
Sympath.Aktiv.	113	89	100	50	100	163	175	213	238	275	288	313	288	%
art.Mitteldruck	17.6	17.3	16.7	17.7	18.0	19.1	19.7	20.4	22.0	24.3	23.6	23.7	21.3	kPa
art.Mitteldruck	132	130	125	133	135	143	148	153	165	182	177	178	160	mm Hg
Herzfrequenz	120	120	120	170	125	165	180	185	195	200	200	200	200	Schläge/Min.
Hund 2, Versuch 2														
Sympath.Aktiv.	109	95	95	95	109	123	136	150	150	164	164	123	136	%
art.Mitteldruck	17.7	17.1	16.4	20.1	19.6	21.7	22.4	22.0	22.7	24.0	22.7	24.4	17.7	kPa
art.Mitteldruck	133	128	123	155	147	163	168	165	170	180	170	183	133	mm Hg
Herzfrequenz	140	145	145	150	180	180	176	180	186	205	205	220	210	Schläge/Min.
Hund 3														
Sympath.Aktiv.	100	100	100	95	89	79	100	100	100	116	121	142	137	%
art.Mitteldruck	9.3	9.3	9.3	10.9	11.6	11.3	11.3	11.3	11.6	12.0	12.0	12.3	12.9	kPa
art.Mitteldruck	70	70	70	82	87	85	85	85	87	90	90	92	97	mm Hg
Herzfrequenz	115	115	115	145	150	150	155	160	160	165	160	170	175	Schläge/Min.
Hund 4, Versuch 1														
Sympath.Aktiv.	96	109	96	41	96	123	110	123	137	151	164	151	164	%
art.Mitteldruck	10.7	10.7	10.7	12.9	14.3	15.1	14.0	13.3	15.3	12.7	12.3	12.7	12.7	kPa
art.Mitteldruck	80	80	80	97	107	113	105	100	115	95	92	95	95	mm Hg
Herzfrequenz	117	114	111	138	123	147	150	165	168	147	147	141	147	Schläge/Min.
Hund 4, Versuch 2														
Sympath.Aktiv.	100	100	100	75	100	75	100	125	175	175	225	225	225	%
art.Mitteldruck	9.7	9.7	9.7	9.7	13.3	15.6	14.7	14.3	13.7	14.3	17.1	16.9	16.3	kPa
art.Mitteldruck	73	73	73	73	100	117	110	107	103	107	128	127	122	mm Hg
Herzfrequenz	100	95	95	110	115	120	125	130	135	135	160	160	160	Schläge/Min.
Hund 5, Versuch 1														
Sympath.Aktiv.	109	104	89	108	63	101	114	139	140	177	184	171	165	%
art.Mitteldruck	13.7	12.9	13.1	11.6	16.7	15.6	18.4	17.3	16.9	16.9	16.9	17.1	16.3	kPa
art.Mitteldruck	103	97	98	87	125	117	138	130	127	127	127	128	122	mm Hg
Herzfrequenz	174	180	165	210	198	222	180	210	207	210	216	216	251	Schläge/Min.
Hund 5, Versuch 2														
Sympath.Aktiv.	100	100	100	100	100	100	142	192	192	173	153	133	135	%
art.Mitteldruck	10.3	9.6	9.6	10.7	13.3	14.4	15.1	14.9	14.7	14.3	14.7	14.3	13.3	kPa
art.Mitteldruck	77	72	72	80	100	108	113	112	110	107	110	107	100	mm Hg
Herzfrequenz	170	180	180	210	200	190	190	190	195	200	200	200	200	Schläge/Min.

Tabelle 2: Meßwerte von Herzsympathikussummenaktivität, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach der Injektion von 5 mg/kg Ketamin bei mit Halothan narkotisierten Hunden. Acht Versuche an fünf Tieren.

	Ausgangswerte wache Tiere			Meßwerte nach ca. 9 Min. Halothan			Meßwerte nach Ketamin Injektion										
Zeit, vor bzw. nach Ketamin Injektion	-12	-11	-10	-2	-1	-1/4	1/4	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	Minuten
Hund 1																	
Sympath.Akt.	104	102	98	7	7	7	15	7	7	30	30	22	30	30	37	37	%
art.Mitteldr.	12.7	12.7	12.7	9.7	9.7	9.7	9.1	9.1	9.1	9.7	12.4	14.3	14.3	12.3	12.7	12.4	kPa
art.Mitteldr.	95	95	95	73	73	73	68	68	68	73	93	107	107	92	95	93	mm Hg
Herzfrequenz	135	135	135	123	120	120	118	118	118	113	115	115	120	125	125	125	Schläge/ Min.
Hund 2, Versuch 1																	
Sympath.Akt.	103	103	87	87	96	87	77	58	58	77	87	96	96	106	96	106	%
art.Mitteldr.	10.7	9.1	9.3	8.0	8.0	7.7	6.4	6.4	5.7	7.1	8.4	8.7	8.7	9.3	10.0	10.3	kPa
art.Mitteldr.	80	68	70	60	60	58	48	48	43	53	63	65	65	70	75	77	mm Hg
Herzfrequenz	100	120	105	140	138	135	135	125	130	133	130	123	125	130	130	130	Schläge/ Min.
Hund 2, Versuch 2																	
Sympath.Akt.	94	110	95	94	94	94	19	1	38	94	113	113	113	113	132	113	%
art.Mitteldr.	16.7	17.0	15.6	13.6	12.9	12.9	10.0	9.7	9.7	12.3	12.9	13.3	13.3	13.3	14.3	14.3	kPa
art.Mitteldr.	125	127	117	102	97	97	75	75	73	92	97	100	100	100	107	107	mm Hg
Herzfrequenz	120	120	120	117	117	114	88	91	91	102	105	105	109	109	111	111	Schläge/ Min.
Hund 3, Versuch 1																	
Sympath.Akt.	103	103	95	85	80	80	50	45	55	65	65	70	75	65	80	95	%
art.Mitteldr.	11.1	10.4	10.7	8.9	8.9	8.9	7.6	8.7	8.7	10.0	11.3	13.3	14.3	13.6	13.3	13.3	kPa
art.Mitteldr.	83	78	80	67	67	67	57	65	65	75	85	100	107	102	100	100	mm Hg
Herzfrequenz	150	155	160	155	155	150	150	140	145	155	165	170	170	160	180	180	Schläge/ Min.
Hund 3, Versuch 2																	
Sympath.Akt.	100	100	100	31	31	31	19	19	31	44	44	56	50	69	81	81	%
art.Mitteldr.	10.4	10.7	11.3	7.3	7.3	7.3	8.0	7.6	7.3	8.0	8.7	8.7	9.3	9.6	9.6	10.3	kPa
art.Mitteldr.	78	80	85	55	55	55	60	57	55	60	65	65	70	72	72	77	mm Hg
Herzfrequenz	150	153	150	140	140	140	145	143	145	150	160	160	160	165	175	180	Schläge/ Min.
Hund 4, Versuch 1																	
Sympath.Akt.	100	100	100	74	68	63	53	32	26	42	58	74	84	84	74	89	%
art.Mitteldr.	12.0	12.4	11.7	7.3	7.3	7.3	7.3	8.0	7.1	8.0	8.3	8.3	9.3	9.3	8.3	8.9	kPa
art.Mitteldr.	90	93	88	55	55	55	55	60	53	60	62	62	70	70	62	67	mm Hg
Herzfrequenz	144	144	144	180	190	180	190	195	192	198	195	195	195	192	174	177	Schläge/ Min.
Hund 4, Versuch 2																	
Sympath.Akt.	103	99	99	65	53	42	38	30	38	46	53	68	72	76	80	76	%
art.Mitteldr.	11.3	11.3	11.3	8.7	8.7	8.7	9.7	9.3	9.1	9.3	9.7	9.7	9.7	9.7	10.4	9.7	kPa
art.Mitteldr.	85	85	85	65	65	65	73	70	68	70	73	73	73	73	78	73	mm Hg
Herzfrequenz	140	140	140	165	165	165	175	173	175	183	190	193	190	185	190	180	Schläge/ Min.
Hund 5																	
Sympath.Akt.	92	100	100	75	92	92	58	42	42	42	50	83	75	75	92	83	%
art.Mitteldr.	12.4	12.4	13.1	10.9	10.7	10.7	10.0	9.3	10.0	11.6	12.7	12.7	13.3	13.3	13.6	13.6	kPa
art.Mitteldr.	93	93	98	82	80	80	75	70	75	87	95	95	100	100	102	102	mm Hg
Herzfrequenz	204	201	211	246	237	237	231	216	224	243	249	246	246	246	252	252	Schläge/ Min.

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte aus Meßwerten von Herzsympathikus-summenaktivität, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz, ermittelt in acht Versuchen an fünf Hunden, vor und nach der Injektion von 5 mg/kg Ketamin beim wachen Tier.

	Ausgangswerte wache Tiere			Tiere unter Ketamin Narkose										
Zeit, vor bzw. nach Ketamin Injektion	-2	-1	-1/4	1/4	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	Minuten
Sympathikusaktivität														
Mittelwert	103	100	97	95	103	120	133	153	162	186	186	180	179	%
Standardabw. d.Mittelwerts	2.1	2.1	1.3	17.0	10.6	14.5	11.4	13.8	14.5	20.8	20.8	25.7	21,9	%
arterieller Blutdruck														
Mittelwert	12.8	12.5	12.4	13.6	15.3	15.9	16.3	16.1	16.5	16.9	17.1	17.3	15.7	kPa
	96	94	93	102	115	119	122	121	124	127	128	130	118	mm Hg
Standardabw.	1.2	1.2	1.0	1.4	0.9	1.1	1.3	1.3	1.4	2.0	1.8	1.9	1.2	kPa
d.Mittelwerts	9.0	8.8	7.8	10.3	7.1	8.5	9.5	9.5	10.3	14.7	13.2	14.0	8.9	mm Hg
Herzfrequenz														
Mittelwert	133	135	133	158	153	163	162	171	173	180	184	187	189	Schläge/
Standardabw. d.Mittelwerts	9.5	11.0	10.3	12.8	12.4	11.7	8.1	9.2	9.5	11.7	10.4	11.3	11.3	Minute

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte aus Meßwerten von Herzsympathikus-summenaktivität, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz, ermittelt in acht Versuchen an fünf Hunden mit Halothan Basisnarkose, vor und nach der Injektion von 5 mg/kg Ketamin.

	Ausgangswerte wache Tiere			Meßwerte nach ca.9Min.Halothan				Meßwerte nach Ketamin Gabe									
Zeit,vor bzw. nach Ketamin Injektion	-12	-11	-10	-2	-1	-1/4	1/4	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	Minuten
Sympathikusaktivität																	
Mittelwert	99	102	97	65	69	62	46	27	36	55	65	76	78	77	89	91	%
Standardabw. d.Mittelwerts	1.6	1.2	1.6	10.7	11.6	11.4	8.9	7.1	5.8	7.6	9.3	9.8	9.5	9.1	10.3	9.1	%
arterieller Blutdruck																	
Mittelwert	12.1	12.0	12.0	9.3	9.2	9.2	8.5	8.5	8.4	9.5	10.5	11.1	11.6	11.3	11.5	11.6	kPa
	91	90	90	70	69	69	64	64	63	71	79	83	87	85	86	87	mm Hg
Standardabw.	0.7	0.8	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5	0.4	0.5	0.6	0.7	0.9	0.9	0.7	0.8	0.7	kPa
d.Mittelwerts	5.3	6.2	4.7	5.6	5.0	5.1	3.6	3.0	3.9	4.8	5.3	6.6	6.5	5.3	5.9	5.4	mm Hg
Herzfrequenz																	
Mittelwert	142	146	144	158	158	155	154	150	153	160	164	163	164	164	167	167	Schläge/
Standardabw. d.Mittelwerts	10.6	9.1	11.8	14.5	14.1	14.0	15.7	14.8	15.1	16.5	16.9	17.0	16.3	15.6	16.0	15.9	Minute

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. J.O. Arndt für seine engagierte Betreuung und stete Gesprächsbereitschaft sowie Herrn Dipl. Ing. M. Krossa und Herrn Dipl. Biol. F.L. Samodelov für Rat und Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geboren am 19.9.1955 in New Westminster, B.C., Canada
als erstes Kind der Eheleute Wilfried Niederstraßer
und Gisela Niederstraßer, geb. Niggemann.

Schulausbildung

1962- 1966 Besuch der Volksschule in Mülheim- Ruhr- Saarn
1966- 1974 Besuch des Städtischen Neusprachlichen Gymnasiums Mülheim- Ruhr- Broich, 1974 Abitur.

Akademische Ausbildung

Wintersemester 1974/75 Studium der evangelischen Theologie an der kirchlichen Hochschule Wuppertal.
Sommersemester 1975 Immatrikulation an der Universität Düsseldorf, seitdem Studium der Humanmedizin.
März 1977 ärztliche Vorprüfung, März 1978 erster Abschnitt, August 1980 zweiter und Oktober 1981 dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

ARNDT, J.O., ZINDLER, M.:

Effects of intravenous anesthetics on the circulation and its control

in: Variations hémodynamiques en anesthésie, 1069- 1095
V^e congrès européen d´anesthesiologie, Paris, 1978

BOVILL, J.G., CLARKE, R.S.J., DAVIS, E.A., DUNDEE, J.W.,

Some cardiovascular effects of ketamine in man

Br. J. Pharmacol., 41, 411- 412 P, 1971

HENSEL, I., BRAUN, U., KETTLER, D., KNOLL, D., MARTEL, J., PASCHEN, K.:

Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamin Narkose

Anästhesist, 21, 44- 49, 1972

INOUE, K.:

Vagaler Herztonus und Herzfrequenz unter dem Einfluß von Injektionsanästhetika, eine Studie an narkotisierten Katzen

Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf, 1981

IVANKOVICH, A.D., MILETICH, D.J., REIMANN, C.R., ALBRECHT, R.F., ZAHED, B.:

Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats

Anesth. Analg., 53, 924- 931, 1974

KIRCHNER, F.:

Correlations between changes of activity of the renal sympathetic nerve and behavioural events in unrestrained cats

Basic Res. Cardiol., 69, 234- 256, 1973

KREBS, R., KERSTING, F.:

Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotika

Anästhesist, 21, 153- 165, 1972

KREUSCHNER, H., GAUCH, H.:

Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CI 581) auf das cardiovasculäre System des Menschen

Anästhesist, 16, 229-233, 1967

LANGREHR, D., ALAI, P., ANDJELKOVIC, J., KLUGE, I.:
Zur Narkose mit Ketamine (CI 581): Bericht über erste Erfahrungen in 5oo Fällen

Anästhesist, 16, 308-318, 1967

MC GRATH, J.C., MACKENZIE, J.E., MILLAR, R.A.:

Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation
Br. J. Anesth., 47, 1141-1147, 1975

MILLER, M.E., CHRISTENSEN, G.C., EVANS, H.E.:
Anatomy of the dog, 636-638
Saunders, Philadelphia, London, 1974

NINOMIYA, I., NISIMARU, N., IRISAWA, H.:
Sympathetic nerve activity to the spleen, kidney, and heart in response to baroreceptor input
Am. J. Physiol., 221, 1346-1351, 1971

PEDERSEN, T.:
Ketamine as continuous intravenous infusion combined with diazepam in non- abdominal surgery
Anästhesist, 30, 111-114, 1981

SAVEGE, T.M., BLOGG, C.E., FOLEY, I.E., ROSS, L., LANG, M., SIMPSON, B.R.:
The cardiorespiratory effects of althesin and ketamine
Anesthesia, 28, 391-399, 1973

SCHAD, H., SELLER, H.:
A method for recording autonomic nerve activity in unanesthetized, freely moving cats
Brain Res., 100, 425-430, 1975

SCHMITT, H., SCHMITT, H., FENARD, S.:
A technique for recording sympathetic nerve activity in unanesthetized dogs
Neuropharmacology, 13, 347-351, 1974

SEIFEN, E., MEHMEL, H.:
Anticholinergic effects of ketamine
Fed. Proc., 5o8 Abs., 1743, 1971

SKOVSTED, P., PRICE, M.L., PRICE, H.L.:
The effects of halothane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes
Anesthesiology, 31, 507- 514, 1969

SKOVSTED, P., PRICE, M.L. PRICE, H.L.:
The effects of short-acting barbiturates on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes
Anesthesiology, 33, 10-18, 1970

TARNOW, J., HESS, W.:
Flunitrazepam- Vorbehandlung zur Vermeidung kardiovaskulärer Nebenwirkungen von Ketamin
Anästhesist, 28, 468-473, 1979

TRABER, D.L., WILSON, R.D.:
Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine
Anest. Analg., 48, 248-252, 1969

TRABER, D.L., WILSON, R.D., PRIANO, L.L.:
The effect of beta- adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine
Anesth. Analg., 49, 604- 613, 1970

TRABER, D.L., WILSON, R.D., PRIANO, L.L.:
Blockade of the hypertensive response to ketamine
Anest. Analg., 49, 42o-426, 1970

TRABER, D.L., WILSON, R.D.:

The effect of alpha- adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine

Anesth. Analg., 50, 737- 742, 1971

TRABER, D.L., WILSON, R.D., PRIANO, L.L.:

A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine

South. Med. J., 63, 1077- 1081, 1970

ZSIGMOND, E.K.:

Guest discussion

Anesth. Analg., 53, 931- 933, 1974